

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЦИТОКИНОВ В ХИРУРГИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ

М. С. Дениско — ФГБОУ ВО «Сибирский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры офтальмологии; ООО «Гранд Ретина», врач-офтальмолог; **О. И. Кривошеина** — ФГБОУ ВО «Сибирский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой офтальмологии, профессор кафедры офтальмологии, доктор медицинских наук; ООО «Гранд Ретина», врач-офтальмолог.

CLINICAL EFFICACY OF USING AUTOCYTOKINES IN SURGERY FOR BULLOUS KERATOPATHY

M. S. Denisko — Siberian State Medical University, graduate student of the Department of Ophthalmology; Grand Retina LTD, ophthalmologist; **O. I. Krivosheina** — Siberian State Medical University, Professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Department of Ophthalmology, DSc; Grand Retina LTD, ophthalmologist.

Дата поступления — 15.11.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.12.2018 г.

Дениско М. С., Кривошеина О. И. Клиническая эффективность применения аутоцитокинов в хирургии эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (4): 805–808.

Цель: изучить клиническую эффективность хирургического, на основе клеточных технологий, метода лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД) роговицы, включающего введение суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови в строму роговой оболочки, в сравнении с курсом фармакотерапии. **Материал и методы.** Исследование проведено среди двух групп пациентов с ЭЭД роговицы. Основная группа: 14 человек, которым в строму роговицы большого глаза вводили суспензию аутологичных мононуклеаров крови. Группа сравнения: 13 человек, получивших консервативное лечение. **Результаты.** В основной группе спустя 1 месяц после лечения отмечалось значительное уменьшение отека роговицы, с уменьшением ее толщины на 24%, сопровождающееся повышением остроты зрения в 3,4 раза. Через 6 месяцев показатель пахиметрии уменьшился на 32,8% от исходного, острота зрения повысилась в 10 раз от первоначального значения, результаты оставались стабильными в течение 8 месяцев. В группе сравнения отмечалась нестабильная динамика биомикроскопической картины и показателя пахиметрии, которая сопровождалась максимальным увеличением визометрии лишь в 2,7 раза через 1 месяц, в дальнейшем наблюдалось постепенное ее снижение. **Заключение.** Разработанный хирургический метод лечения ЭЭД роговицы, включающий введение суспензии аутологичных мононуклеаров в заднюю треть стромы роговицы, приводит к купированию симптомов корнеального синдрома, к нормализации толщины роговицы в пределах референсных значений, а также обеспечивает более значительное и устойчивое повышение остроты зрения в послеоперационном периоде по сравнению с курсом фармакотерапии.

Ключевые слова: аутоцитокины, эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы, аутологичные мононуклеары, репаративная регенерация.

Denisko MS, Krivosheina OI. Clinical efficacy of using autocytoamines in surgery for bullous keratopathy. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (4): 805–808.

Purpose: to study clinical efficacy of a surgical modality of treatment for bullous keratopathy (BK), which is based on cell technology and involves intrastromal injection of autologous mononuclear leukocytes suspension, in comparison with medical therapy. **Material and Methods.** All patients with BK in this study were divided into two groups: treatment group, which consisted of 14 subjects who underwent intrastromal injection of autologous mononuclear leukocyte suspension; and control group, which included 13 subjects who received conservative treatment. **Results.** In treatment group corneal edema significantly subsided 1 month after treatment, which was accompanied by a decrease in corneal thickness by 24% and a 3.4-fold increase in visual acuity. After 6 months pachymetry index decreased by 32.8% from the initial value, visual acuity increased 10-fold from the initial value as well, and these parameters remained stable for 8 months. In control group, biomicroscopic pattern and pachymetry index had unstable dynamics, which was accompanied by only a 2.7-fold maximum increase in visometry after 1 month with a gradual decrease observed later on. **Conclusion.** Our method of surgical treatment for BK which involves injection of suspension of autologous mononuclear leukocytes into a posterior third of corneal stroma leads to a faster relief of corneal syndrome symptoms, restoration of normal corneal thickness within reference values and to a significant and stable increase in visual acuity when compared to a course of medical treatment.

Key words: autocytoamines, bullous keratopathy, autologous mononuclear cells, reparative regeneration.

Введение. Эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД) роговицы — хроническое медленно прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит нарушение компенсаторной способности эндотелиального слоя роговой оболочки. Консервативное лечение ЭЭД роговицы обеспечивает лишь кратковременный положительный эффект и носит симптоматический характер. Активно развивающаяся хирургия заболевания, включающая различные виды кератопластики, сопряжена с риском развития осложнений в интра- и послеоперационном периодах [1]. Поэтому актуален вопрос поиска нового эффективного метода лечения ЭЭД роговицы. В литературе последних десятилетий появились данные о применении цитокинов [2] — полипептидных комплексов,

играющих регуляторную роль в нормальных физиологических процессах, иммунном ответе и принимающих участие в регенерации поврежденных тканей. Мононуклеарные клетки крови являются основным источником данных полипептидов и синтезируют более 75 видов биологически активных веществ [3].

Цель: изучить клиническую эффективность хирургического, на основе клеточных технологий, метода лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы, включающего введение суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови в строму роговой оболочки, в сравнении с курсом фармакотерапии.

Материал и методы. На базах офтальмологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ (г. Томск) и ООО «Гранд Ретина» (г. Томск) проведено клиническое исследование среди 27 пациентов с установленным диагнозом ЭЭД роговицы. Протокол проведения

Динамика остроты зрения у пациентов с ЭЭД роговицы в зависимости от метода лечения, Me [Q₁; Q₃]

Группа пациентов	Сроки наблюдения				
	До лечения	10-е сутки	1 мес.	6 мес.	8 мес.
Основная	0,03 [0,02; 0,04]	0,09 [0,08; 0,1] *	0,2 [0,1; 0,3] *	0,3 [0,2; 0,14] *	0,3 [0,3; 0,3] *
Сравнения	0,03 [0,02; 0,03]	0,06 [0,04; 0,07]	0,08 [0,06; 0,09] **	0,06 [0,05; 0,07] **	0,04 [0,03; 0,05] **

Примечание: * — уровень значимости различий по сравнению с исходными данными, $p < 0,01$; ** — уровень значимости различий по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$.

клинического исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России от 06.11.2017 г., регистрационный номер 5598.

В основе разделения пациентов на группы, основную и сравнения, лежал способ проводимого лечения. Пациентам основной группы (14 человек, 14 глаз) проводили лечение ЭЭД роговицы с помощью нового хирургического метода, включающего введение аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови в строму роговой оболочки. Хирургическое вмешательство выполняли в условиях операционной с соблюдением правил асептики и антисептики в соответствии с запатентованной методикой «Способ хирургического лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы» [патент РФ на изобретение №2674237 от 05.12.2018]. По окончании операции выполняли субконъюнктивальную инъекцию 0,3 мл 4% раствора гентамицина. Накладывали монокулярную повязку на 1 сутки. В послеоперационном периоде в оперированный глаз эпibuльбарно вводили 0,3% раствор тобрамицина 4 раза в день.

Пациенты группы сравнения (13 человек, 13 глаз) получали курс консервативного лечения в виде эпibuльбарного введения метаболитических средств (0,01% водный раствор витамина B2) и закладывания в конъюнктивальную полость большого глаза кератопротекторов (5% глазной гель дексапантенол) 4 раза в день.

Все обследованные пациенты сопоставимы по полу, возрасту и тяжести поражения роговицы. У пациентов, включенных в клиническое исследование, отсутствовала сопутствующая офтальмологическая патология пораженного глаза, а также интеркуррентные заболевания в стадии декомпенсации.

Комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, измерение внутриглазного давления (транспальпаторно), пахиметрию, биомикроскопию, обратную бинокулярную офтальмоскопию, проводили всем пациентам до начала лечения, на 1, 3, 10-е сутки, а также через 1, 3, 6, 8 месяцев после лечения. Срок наблюдения составил 8 месяцев.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием статистического пакета Statistica 10. Нормальность распределения показателей проверялась при помощи закона Колмогорова — Смирнова. Для оценки значимости различий в связи с несоответствием распределения данных нормальному закону распределения использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей [Q₁; Q₃].

Результаты. Развитие ЭЭД роговицы у всех пациентов (100%), согласно данным анамнеза и медицинской документации, наблюдалось в разные сроки после оперативного лечения катаракты — факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). При этом в 26 случаях (96,3%) имплантирована заднекамерная ИОЛ, в 1 случае (3,7%) — переднекамерная ИОЛ.

Сбор жалоб на этапе госпитализации в офтальмологический стационар выявил у всех пациентов наличие болезненных ощущений и чувства «инородного тела» в больном глазу, периодического слезотечения и затуманивания. Кроме того, все обследованные пациенты отметили значительное снижение остроты зрения больного глаза (табл. 1).

При биомикроскопии переднего отрезка больного глаза у всех пациентов отмечалась умеренная конъюнктивальная инъекция, диффузный отек эпителия роговицы, мелкие и средние буллы, единичные эрозии эпителия, выраженный отек и утолщение стромы, крупные складки десцеметовой оболочки, диффузный отек эндотелия роговой оболочки. Увеличение толщины оптического среза роговицы с ЭЭД подтверждалось данными пахиметрии (табл. 2).

Уровень внутриглазного давления больного глаза у всех пациентов до начала и в ходе проводимого лечения, а также в течение всего срока наблюдения находился в пределах референсных значений. Проведение обратной бинокулярной офтальмоскопии было затруднено в связи с отеком роговицы, однако рефлекс с глазного дна был розовый.

На первые сутки после хирургического лечения у пациентов основной группы при биомикроскопии роговицы визуализировалась зона отслоенной десцеметовой оболочки в оптическом центре роговой оболочки, занимавшая $\frac{2}{3}$ ее площади. В дальнейшем площадь отслойки десцеметовой оболочки постепенно уменьшалась, и на третьи сутки у всех пациентов основной группы (100%) отмечалось восстановление нормального положения данного слоя роговицы. В течение первого месяца наблюдения фиксировалась положительная динамика биомикроскопической картины переднего отрезка больного глаза: отсутствие конъюнктивальной инъекции, значительное уменьшение отека всех слоев роговицы и повышение ее прозрачности. Через 3 месяца после оперативного лечения у пациентов основной группы эпителий роговой оболочки был прозрачный, в оптической зоне визуализировались единичные тонкие складки десцеметовой оболочки. Отек стромы роговицы значительно уменьшился, и на периферии оболочки строма имела нормальную толщину. Улучшение состояния переднего отрезка больного глаза у пациентов основной группы сопровождалось субъективным уменьшением роговичного синдрома. Кроме того, пациенты отмечали уменьшение затума-

Таблица 2

Динамика толщины роговой оболочки у пациентов с ЭЭД роговицы в зависимости от метода лечения, мкм, Ме [Q₁; Q₃]

Группа пациентов	Сроки наблюдения				
	До лечения	10-е сутки	1 мес.	6 мес.	8 мес.
Основная	845 [822; 888]	722 [700; 753] *	653 [626; 668] *	596 [580; 612] *	572 [568; 581] *
Сравнения	856 [847; 862]	825 [815; 835]	796 [783; 804]	762 [751; 769] *	801 [763; 805] *

Примечание: * — уровень значимости различий по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$.

нивания и повышение остроты зрения (см. табл. 1). Полученные результаты сохранялись в течение всего срока наблюдения (8 месяцев).

У пациентов группы сравнения положительная динамика биомикроскопической картины переднего отрезка большого глаза наблюдалась к окончанию проведения курса консервативной терапии (10 дней) в виде постепенного уменьшения конъюнктивальной инъекции, рассасывания отека эпителия роговой оболочки, незначительного уменьшения отека стромы. Однако складки десцеметовой мембраны и отек эндотелия роговицы большого глаза сохранялись на исходном уровне. Субъективно пациенты отмечали уменьшение выраженности роговичного синдрома, остальные жалобы сохранялись. Через 1 месяц после курса консервативного лечения наблюдалось постепенное усиление отека всех слоев роговой оболочки большого глаза, и на 6-й месяц после курса фармакотерапии ЭЭД роговицы состояние роговой оболочки соответствовало первоначальному уровню.

Согласно данным визометрии, у пациентов основной группы на 10-е сутки от начала лечения отмечалось повышение остроты зрения в среднем в 3,4 раза от исходного уровня, у пациентов группы сравнения — в 2 раза (см. табл. 1). Через 1 месяц после проведенного лечения регистрировалось повышение данного показателя в 6,7 раза ($p < 0,01$) от первоначального уровня в основной группе, в то время как в группе сравнения — в 2,7 раза ($p < 0,05$) (см. табл. 1), достигнув своего максимального значения. Через 3 месяца у пациентов основной группы получен наилучший показатель остроты зрения: 0,3, превысивший первоначальное значение в 10 раз ($p < 0,01$). При этом достигнутые результаты визометрии сохранялись у пациентов основной группы в течение всего периода наблюдения (8 месяцев) (см. табл. 1). У пациентов же группы сравнения наблюдалось постепенное снижение остроты зрения до исходного уровня, составившее 0,04 к 8-му месяцу наблюдения.

По данным пахиметрии, через 1 месяц после проведенного лечения в основной группе произошло уменьшение толщины роговицы большого глаза в среднем на 24% от первоначального значения ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения лишь на 7% (см. табл. 2). Через 6 месяцев после хирургического вмешательства у пациентов основной группы данный показатель в среднем уменьшился на 32,8% от первоначального значения ($p < 0,05$) и сохранялся стабильным в течение всего периода наблюдения (8 месяцев). В группе сравнения наиболее значительное уменьшение показателя пахиметрии — на 10,5% ($p < 0,05$) было достигнуто на 6-й месяц после курса консервативного лечения, в дальнейшем наблюдалось постепенное увеличение толщины роговицы большого глаза (см. табл. 2).

Осложнений у пациентов основной группы в интра- и послеоперационном периодах выявлено не было.

Обсуждение. Согласно литературным данным, мононуклеарные лейкоциты крови обладают функциональной гетерогенностью, включающей фагоцитарные, регуляторные и эффекторные свойства [3, 4]. В последние годы большое внимание уделяется также секреторной активности мононуклеаров, которая заключается в синтезе и секреции биологически активных веществ — цитокинов, участвующих в регуляции воспаления, ангио- и фиброгенеза [3, 5, 6]. Кроме того, цитокины, формируя сложную сеть иммуномодуляторов, определяют и регулируют характер иммунного ответа [2, 3, 7].

Можно предположить, что интрастромальное введение суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови при хирургическом лечении ЭЭД роговицы позволяет создать локально высокую концентрацию цитокинов в непосредственной близости к патологически измененному эндотелию роговой оболочки. Вероятно, естественный комплекс биологически активных веществ оказывает направленное воздействие на течение заболевания роговой оболочки, индуцируя репаративную регенерацию ее поврежденных слоев.

Заключение. Разработанный хирургический метод лечения ЭЭД роговицы, включающий введение суспензии аутологичных мононуклеаров в заднюю треть стромы роговой оболочки, приводит к купированию симптомов корнеального синдрома, к нормализации толщины роговицы в пределах референсных значений, а также обеспечивает более значительное и устойчивое повышение остроты зрения в послеоперационном периоде по сравнению с курсом фармакотерапии.

Конфликт интересов. Исследование производится при поддержке гранта №13108ГУ/2018 Фонда содействия инновациям «УМНИК 2017».

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов — М.С. Дениско, О.И. Кривошеина; написание статьи — М.С. Дениско; утверждение рукописи для публикации — О.И. Кривошеина.

References (Литература)

- Patel SV, Armitage WJ. Keratoplasty outcomes: Are we making advances? *Ophthalmology* 2014; 121: 977–8.
- Bikbov MM, Shevchuk NE, Mal'khanov VB. Cytokines in ophthalmology. Ufa, 2008; 152 p. Russian (Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в офтальмологии. Уфа: Уфимский полиграфкомбинат, 2008; 152 с.).
- Kyurkchiev D, Bochev I, Ivanova-Todorova E, Mourdjeva M, et al. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells* 2014; 6 (5): 552–70.

4. Slepova OS. The pathogenetic role of cytokines in various eye diseases as a basis for predicting and choosing the tactics of immunocorrective treatment. Russian Journal of Ophthalmology 2008; 1 (3): 36–42. Russian (Слепова О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выбора тактики иммунокорректирующего лечения. Российский офтальмологический журнал 2008; 1 (3): 36–42).

5. Yamaguchi TL, Higa KL, Suzuki TL, Nakayama NL, et al. Elevated Cytokine Levels in the Aqueous Humor of Eyes With

Bullous Keratopathy and Low Endothelial Cell Density. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016 Nov 1; 57 (14): 5954–62.

6. Bhandari V, Reddy JK, Siddharthan KS, Singhanian N. Simultaneous Descemet's membrane endothelial keratoplasty and posterior iris-claw-fixated intra ocular lens implantation (IOL) in management of aphakic bullous keratopathy. Int Ophthalmol 2016; 6 (3): 305–11.

7. Kettlinskiy SA, Simbirtsev AS. Cytokines. Saint Petersburg: Foliant, 2008; 552 p. Russian (Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008; 552 с.).

УДК 617.726–009.17

Оригинальная статья

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБЪЕМА АККОМОДАЦИИ У СТУДЕНТОВ ПРИ ЗРИТЕЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ С ПОМОЩЬЮ АППАРАТА TONOREF III (NIDEK, ЯПОНИЯ)

Ю. И. Ханова — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, студент педиатрического факультета; **А. Р. Набиуллин** — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, студент педиатрического факультета; **С. Р. Авхадеева** — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО, кандидат медицинских наук; **Г. А. Азаматова** — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО, кандидат медицинских наук.

STUDY OF THE CHANGE IN THE VOLUME OF ACCOMODATION IN STUDENTS WITH VISUAL LOAD USING TONOREF III (NIDEK, JAPAN)

J. I. Hanova — Bashkir State Medical University, student of the pediatric faculty; **A. R. Nabiullin** — Bashkir State Medical University, student of the pediatric faculty; **S. R. Avhadeeva** — Bashkir State Medical University, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, PhD; **G. A. Azamatova** — Bashkir State Medical University, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, PhD.

Дата поступления — 15.11.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.12.2018 г.

Ханова Ю. И., Набиуллин А. Р., Авхадеева С. Р., Азаматова Г. А. Исследование изменения объема аккомодации у студентов при зрительной нагрузке с помощью аппарата Tonoref III (Nidek, Япония). Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (4): 808–811.

Цель: оценить объем аккомодации у студентов аппаратом Tonoref III (Nidek, Япония) до и после зрительной нагрузки (1,5 часа лекции), а также выявить корреляцию объема аккомодации с показателями рефракции и тономусом вегетативной нервной системы. **Материал и методы.** Обследованы 20 студентов (40 глаз) IV курса педиатрического факультета, которым проведены исследования аккомодации (абсолютного объема) и клинической рефракции на аппарате Tonoref III (Nidek, Япония) за 10 минут до 1,5-часовой лекции и сразу после нее. **Результаты.** В ходе исследования выявлено, что аккомодационный ответ в среднем после зрительной нагрузки ослаблялся, а клиническая рефракция увеличивалась. Отмечено уменьшение объема аккомодации после нагрузки в 57,5% случаев. При снижении объема аккомодации у 75% обследованных выявлено увеличение диаметра зрачка. Студенты с миопией слабой степени показали более сильное увеличение клинической рефракции после нагрузки, чем студенты со средней и высокой степенями близорукости. **Заключение.** По результатам исследования после зрительной нагрузки выявлено снижение абсолютного объема аккомодации, увеличение клинической рефракции, расширение зрачка и снижение остроты зрения вдаль. Особенно подвержены изменениям объема аккомодации студенты с эметропией и миопией слабой степени.

Ключевые слова: аккомодация, рефракция, миопия, зрительная нагрузка.

Hanova JI, Nabiullin AR, Avhadeeva SR, Azamatova GA. Study of the change in the volume of accommodation in students with visual load using Tonoref III (Nidek, Japan). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (4): 808–811.

Purpose: to evaluate the volume of accommodation in students with the help of Tonoref III (Nidek, Japan) apparatus before and after the visual load, and also to identify the correlation of the volume of accommodation with the refraction indices and papilla size. **Material and Methods.** We investigated 20 4th year students of BSMU who passed the test of accommodation and refraction on the device Tonoref III (Nidek, Japan) 10 minutes before and immediately after a lecture. **Results.** We identified that the accumulative response after the exercise was weakened and clinical refraction was increased. The accommodation after the load was decreased. By reducing the amount of accommodation revealed an increase in the diameter of a pupil. Students with less severe refractive disorders showed a stronger increase in clinical refraction after exercise than students with moderate to high degrees of myopia. **Conclusion.** We concluded that the load reduces the absolute volume of accommodation, and this, in turn, leads to an increase in clinical refraction, dilated pupil and reduced visual acuity. Students with emmetropia and mild myopia are particularly susceptible to the above-mentioned changes.

Key words: accommodation, refraction, myopia, visual load.

Введение. Приблизительно 1,6 млрд человек во всем мире страдают заболеваниями, связанными с нарушением рефракции, и с каждым годом количе-

ство пациентов с миопией увеличивается. По подсчетам экспертов ВОЗ, к 2020 г. 2,5 млрд человек будут страдать от миопии, при этом возраст пациентов уменьшается, что делает изучение причин, методов лечения и коррекции данной патологии более актуальным [1].

Ответственный автор — Ханова Юлия Ильдусовна
Тел.: +7 (964) 9603229
E-mail: hanovajulia@bk.ru